

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **ZOFRAN^{MD} ODT**

ondansétron

Comprimés à dissolution orale, 4 mg et 8 mg, voie orale

USP

Antiémétique

Antagoniste des récepteurs 5-HT₃

Code ATC A04AA01

Sandoz Canada Inc.
110, rue de Lauzon
Boucherville (Québec) Canada
J4B 1E6

Date d'autorisation initiale :
30 mars 1998
Date de révision :
27 février 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 278769

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	05/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	05/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	05/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	05/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques	05/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (< 18 ans).....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes	14

7.1.2	Allaitement	14
7.1.3	Enfants	14
7.1.4	Personnes âgées	14
8	EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	14
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
9.1	Interactions médicamenteuses graves	17
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	17
9.3	Interactions médicaments-comportements	18
9.4	Interactions médicament-médicament	18
9.5	Interactions médicament-aliment	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	20
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie	21
10.3	Pharmacocinétique	23
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	24
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	25
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	25
14	ESSAIS CLINIQUES	25
14.1	Essais cliniques par indication	25
	Prévention des nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie	26
	Prévention des vomissements postopératoires	26
	Prévention des vomissements consécutifs à une radiothérapie	26
15	MICROBIOLOGIE	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ZOFRAN^{MD} ODT (ondansétron) est indiqué pour :

- la prévention des nausées et des vomissements associés à la radiothérapie, et à la chimiothérapie légèrement et modérément émétisante;
- le maintien de l'antiémèse à la suite de doses intraveineuses d'ondansétron utilisé pour la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie hautement émétisante, dont le cisplatine;
- la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie légèrement et modérément émétisante

- **Enfants (4 à 12 ans)** : Selon les données fournies et revues par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de ZOFRAN ODT chez les patients de 4 à 12 ans ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour l'utilisation chez les enfants (voir 4.2 Posologie recommandée et modification posologique).
- **Enfants (< 4 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Par conséquent, il n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation de ZOFRAN ODT chez les enfants de moins de 4 ans.

Prévention des nausées et des vomissements associés à une radiothérapie

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Par conséquent, il n'a pas autorisé d'indication pour cette utilisation dans la population pédiatrique.

Prévention des nausées et vomissements postopératoires

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Par conséquent, il n'a pas autorisé d'indication pour cette utilisation dans la population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Prévention des nausées et vomissements associés à la radiothérapie, et à la chimiothérapie légèrement et modérément émétisante

L'efficacité et la tolérabilité de l'ondansétron se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#), [Prévention des nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie moins émétisante, Personnes âgées](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#); [7.1.4 Personnes âgées](#); et [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

Prévention des nausées et vomissements postopératoires

L'expérience clinique de l'utilisation de l'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette utilisation dans la population gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

- ZOFTRAN ODT est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui composent celui-ci, y compris tout ingrédient non médicinal, ou l'emballage (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).
- L'utilisation concomitante d'apomorphine et de ZOFTRAN ODT est contre-indiquée compte tenu des cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'apomorphine a été administrée en même temps que l'ondansétron (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#); et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- ZOFTRAN ODT (ondansétron) est un comprimé à dissolution orale. Lorsque l'ondansétron injectable est utilisé, la monographie de produit pour l'injection de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté doit être consultée.
- Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 mg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- Les données modélisées sur la relation exposition-réponse montrent que l'effet sur l'intervalle QTcF est plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes (voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).
- Considérations posologiques qui réduisent les risques cardiaques :
 - Suivre attentivement les directives posologiques.
 - Utiliser la dose minimale efficace.
 - Utiliser si possible des préparations d'ondansétron administrées par voie orale (concentration maximale [C_{max}] plus faible).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Prévention des nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie hautement émétisante

- **Adultes**

ZOFRAN ODT n'est pas indiqué pour cette utilisation.

Les formulations orales d'ondansétron, telles que ZOFRAN ODT, ne sont pas destinées à la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie hautement émétisante, telle que le cisplatine. Une formulation intraveineuse doit être donnée comme dose initiale avant une chimiothérapie et dans les 24 premières heures.

Remarque : ZOFRAN ODT est offert uniquement sous forme de comprimés à dissolution orale. Une monographie de produit pour l'injection de chlorhydrate d'ondansétron doit être consultée.

- **Enfants (< 18 ans)**

L'ondansétron n'est pas indiqué chez les enfants.

Maintien de l'antiémèse après l'administration de doses intraveineuses d'ondansétron utilisées pour la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie hautement émétisante

- **Adultes**

Pour le maintien de l'antiémèse établie par l'ondansétron intraveineux :

- 8 mg par voie orale toutes les 8 heures, pendant 5 jours maximum; après les 24 premières heures.

- **Enfants (< 18 ans)**

ZOFRAN ODT n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les enfants de moins de 18 ans.

- **Personnes âgées**

L'efficacité et la tolérance chez les patients de 65 ans et plus se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes. Aucune modification posologique n'est requise pour cette population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#); et [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

- **Insuffisance hépatique**

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (classification Child-Pugh ≥ 7), la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 mg (classification Child-Pugh de 10 ou plus) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#); et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie orale.

- **Insuffisance rénale**

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne ou la fréquence d'administration, ni la voie d'administration chez les patients présentant une atteinte rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

- **Prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie légèrement et modérément émétisante**

Dose de 8 mg par voie orale, de 1 à 2 heures avant la chimiothérapie, puis 8 mg par voie orale, 2 fois par jour pour un maximum de 5 jours.

- **Enfants (4 à < 18 ans)**

Suivant une chimiothérapie* : 4 mg par voie orale, toutes les 8 heures pour un maximum de 5 jours.

* Pour la prévention des nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie chez les enfants âgés de 4 à 17 ans, l'ondansétron intraveineux doit être administré 30 minutes avant la chimiothérapie. **Remarque : ZOFRAN ODT est offert uniquement sous forme de comprimés à dissolution orale. Une monographie de produit pour l'injection de chlorhydrate d'ondansétron doit être consultée.**

- **Enfants (< 4 ans)**

ZOFRAN ODT n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les enfants de moins de 4 ans.

- **Personnes âgées**

L'efficacité et la tolérance chez les patients âgés de 65 ans et plus étaient similaires à celles observées chez les adultes plus jeunes, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire de modifier les schémas posologiques dans cette population (voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

- **Insuffisance hépatique**

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (classification Child-Pugh ≥ 7), la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 mg (classification Child-Pugh de 10 ou plus) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#); et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie orale.

- **Insuffisance rénale**

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne ou la fréquence d'administration, ni la voie d'administration chez les patients présentant une atteinte rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Prévention des nausées et vomissements consécutifs à une radiothérapie

- **Adultes**
 - Dose de 8 mg par voie orale, de 1 à 2 heures avant la chimiothérapie, puis 8 mg par voie orale, toutes les 8 heures pour un maximum de 5 jours après le traitement.
- **Enfants (< 18 ans)**
ZOFTRAN ODT n'est pas indiqué pour cette utilisation dans la population pédiatrique.
- **Personnes âgées**
L'efficacité et la tolérance chez les patients âgés de 65 ans et plus étaient similaires à celles observées chez les adultes plus jeunes, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire de modifier les schémas posologiques dans cette population (voir [Adultes](#); [4.1 Considérations posologiques](#); et [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).
- **Insuffisance hépatique**
Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (classification Child-Pugh ≥ 7), la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 mg (classification Child-Pugh de 10 ou plus) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#); et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie orale.
- **Insuffisance rénale**
Il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne ou la fréquence d'administration, ni la voie d'administration chez les patients présentant une atteinte rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Prévention des nausées et vomissements postopératoires

- **Adultes**
Dose de 16 mg par voie orale, 1 heure avant l'induction de l'anesthésie.
- **Enfants (< 18 ans)**
ZOFTRAN ODT n'est pas indiqué pour cette utilisation dans la population pédiatrique.
- **Personnes âgées**
ZOFTRAN ODT n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les patients de 65 ans et plus.
- **Insuffisance hépatique**
Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (classification Child-Pugh ≥ 7), la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 mg (classification Child-Pugh de 10 ou plus) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#),

[Hépatique/biliaire/pancréatique; et 10.3 Pharmacocinétique](#)). Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie orale.

- **Insuffisance rénale**

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne ou la fréquence d'administration, ni la voie d'administration chez les patients présentant une atteinte rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

4.4 Administration

Instructions pour les patients :

- **N'essayez pas** de pousser un comprimé ZOFTRAN ODT à travers la pellicule d'aluminium sur la plaquette alvéolée.
- Juste avant l'utilisation, avec les doigts **secs**, enlevez délicatement la pellicule d'aluminium à l'endroit indiqué par la flèche. Poussez doucement le comprimé hors de l'alvéole.
- Placez immédiatement le comprimé ZOFTRAN ODT sur la langue. Il se dissoudra en quelques secondes; avalez-le comme d'habitude.

4.5 Dose oubliée

En cas de dose oubliée, celle-ci doit être prise dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et plutôt continuer selon la posologie habituelle. **Il ne faut pas prendre deux doses.**

Si le patient ressent des nausées ou a des vomissements, il doit prendre dès que possible la dose oubliée.

En cas de vomissement de ZOFTRAN ODT, le patient ne doit pas reprendre la dose. L'organisme absorbe rapidement le médicament.

5 SURDOSAGE

À ce jour, il existe peu de données sur le surdosage d'ondansétron. Des doses uniques de 84 mg et de 145 mg, et même des doses quotidiennes aussi importantes que 252 mg, n'ont causé que des effets indésirables légers. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron; par conséquent, quand on soupçonne un surdosage, on doit administrer un traitement symptomatique et d'appoint au besoin.

L'utilisation d'ipéca dans les cas de surdose d'ondansétron n'est pas recommandée, car la réponse du patient sera probablement neutralisée par l'effet antiémétique de l'ondansétron.

Une « cécité soudaine » (amaurose) pendant 2 ou 3 minutes, accompagnée de constipation sévère, s'est produite chez un patient ayant reçu une dose de 72 mg d'ondansétron par voie

intraveineuse. Une hypotension (et un évanouissement) s'est produite chez un autre patient qui a pris 48 mg d'ondansétron par voie orale. Après perfusion de 32 mg du médicament en 4 minutes seulement, un épisode vasovagal avec bloc cardiaque transitoire du second degré a été observé. Des anomalies neuromusculaires, une instabilité autonome, de la somnolence et de brèves convulsions tonico-cloniques généralisées (qui se sont résorbées après l'administration d'une dose de benzodiazépine) ont été observées chez un nourrisson de 12 mois qui a ingéré 7 ou 8 comprimés d'ondansétron de 8 mg (soit environ 40 fois la dose recommandée de 0,1 à 0,15 mg/kg chez l'enfant). Dans tous les cas, la résolution a été totale.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de façon proportionnelle à la dose (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)). La surveillance par ECG est recommandée dans les cas de surdosage.

On a signalé des cas évoquant un syndrome sérotoninergique chez de jeunes enfants après un surdosage par voie orale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à dissolution orale ODT / 4 mg et 8 mg d'ondansétron (base)	Aspartame (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités), gélatine, mannitol, hydroxybenzoate de méthyle sodique, hydroxybenzoate de propyle sodique et saveur de fraise (contenant de l'éthanol)

Les comprimés à dissolution orale, blancs, ronds et plan-convexes ne portent aucune inscription sur leurs faces. Un comprimé à 4 mg contient 4 mg d'ondansétron (base) et un comprimé à 8 mg contient 8 mg d'ondansétron (base).

Les comprimés à dissolution orale ZOFTRAN ODT sont présentés en plaquettes alvéolées (2 x 5) recouvertes d'un film laminé d'aluminium pelable, à double membrane, dans une boîte de carton.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ZOFRAN ODT ne prévient pas les nausées ni les vomissements causés par le mal des transports.

Cardiovasculaire

- **Allongement de l'intervalle QT**

L'ondansétron allonge l'intervalle QT (voir [10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie](#)). L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc dépendra de la concentration sérique maximale (C_{max}) d'ondansétron, laquelle est en grande partie déterminée par la voie d'administration, la dose et la vitesse de perfusion de l'ondansétron intraveineux. En outre, des cas de torsades de pointes ont été signalés chez des patients recevant l'ondansétron après la commercialisation de ce produit. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire de type polymorphe. Le risque de torsade de pointes augmente généralement avec l'importance de l'allongement de l'intervalle QTc produit par le médicament. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou peuvent se manifester chez le patient sous forme d'étourdissement, de palpitations, de syncope ou de convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Il convient d'éviter l'ondansétron chez des patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence aux patients aux prises avec un allongement de l'intervalle QTc ou qui pourraient développer cette anomalie, y compris ceux ayant une insuffisance cardiaque congestive ou une bradyarythmie et ceux prenant d'autres produits médicinaux entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

On doit remédier à l'hypokaliémie, à l'hypomagnésémie et à l'hypocalcémie avant d'amorcer l'administration d'ondansétron.

Les facteurs de risque de torsade de pointes dans la population en général comprennent entre autres les suivants :

- sexe féminin;
- âge de 65 ans ou plus;
- allongement de l'intervalle QT/QTc initial;
- présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation;
- antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, hypertrophie ventriculaire gauche, myocardiopathie, trouble de la conduction);
- antécédents d'arythmies (surtout d'arythmies ventriculaires, de fibrillation auriculaire ou de défibrillation auriculaire récente);
- bradycardie (< 50 battements par minute);

- troubles neurologiques aigus (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- déficits nutritionnels (p. ex., troubles de l'alimentation, diètes extrêmes);
- diabète sucré;
- neuropathie autonome.

- **Ischémie myocardique et spasme des artères coronaires**

L'ondansétron peut causer un vasospasme des artères coronaires et une ischémie myocardique, lesquels peuvent entraîner un infarctus du myocarde. Dans certains cas, les symptômes sont apparus immédiatement après la perfusion intraveineuse, ou peu après la prise par voie orale, y compris après l'administration de faibles doses chez des patients n'ayant pas de maladie cardiovasculaire préexistante importante connue ni d'autres facteurs de risque. La prudence s'impose pendant et après l'administration d'ondansétron, et une surveillance étroite est recommandée chez les patients atteints d'une coronaropathie ischémique ou vasospastique connue ou soupçonnée ou d'une autre maladie cardiovasculaire sous-jacente importante.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'ondansétron ne modifie pas les résultats des tests psychomoteurs et ne cause pas de sédation.

Endocrinien/métabolisme

- **Phénylcétonurie**

ZOFRAN ODT contient de l'aspartame. Il faut utiliser ZOFRAN ODT avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie.

Gastro-intestinal

Comme l'ondansétron est réputé pour augmenter le transit colique, les patients présentant des signes d'une obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration de ZOFRAN ODT.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique et des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés chez les patients atteints de cancer inscrits aux essais cliniques (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Hépatique/biliaire/pancréatique](#); et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Immunitaire

Une hypersensibilité croisée à l'égard de différents antagonistes des récepteurs 5-HT₃ a été signalée. Des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ont observé des réactions encore plus marquées lorsqu'ils ont été exposés à un autre médicament appartenant à la même classe. L'administration d'un autre antagoniste des récepteurs 5-HT₃ n'est pas recommandée comme substitut chez les patients ayant

observé une réaction d'hypersensibilité même légère à ce type de médicament.

Neurologique

• **Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques**

En de rares occasions, un syndrome sérotoninergique, également connu sous le nom de toxicité sérotoninergique, a été rapporté avec l'ondansétron, en particulier lors d'une utilisation combinée avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Le syndrome sérotoninergique se caractérise par une excitabilité neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de ce syndrome est probable en présence d'au moins un agent sérotoninergique, lorsque l'on observe l'un des symptômes suivants :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie, température corporelle > 38 °C et clonus inductible ou oculaire.

Le syndrome malin des neuroleptiques a également été rapporté à de rares occasions avec l'ondansétron, en particulier lors d'une utilisation combinée avec des antipsychotiques (ou neuroleptiques). Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques recoupent souvent celles du syndrome sérotoninergique, notamment l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental et l'instabilité autonome. Les patients atteints du syndrome malin des neuroleptiques, contrairement à ceux avec un syndrome sérotoninergique, peuvent présenter une rigidité musculaire constante et une hyporéflexie.

Il faut utiliser l'ondansétron avec prudence chez les patients traités avec d'autres médicaments sérotoninergiques ou des antipsychotiques (neuroleptiques). Si un traitement concomitant par l'ondansétron et d'autres antipsychotiques est cliniquement justifié, il est recommandé de surveiller attentivement le patient, en particulier lors du début du traitement et de l'augmentation des doses (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Le syndrome sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent entraîner des affections potentiellement mortelles. Si l'on suspecte l'un des deux, il faut envisager l'arrêt de ZOFRAN ODT.

Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes

Avant d'amorcer un traitement par ZOFRAN ODT chez une femme apte à procréer, il faut s'assurer que celle-ci n'est pas enceinte.

Avant d'entreprendre un traitement par ZOFRAN ODT chez une femme apte à procréer, il faut lui faire savoir que ces médicaments peuvent être nocifs pour le fœtus (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Les femmes aptes à procréer qui ont une vie sexuelle active et qui sont traitées par ZOFRAN ODT doivent utiliser une méthode contraceptive efficace (méthode assortie d'un taux

de grossesse inférieur à 1 %) pendant toute la durée du traitement et pendant les deux journées qui suivent la fin de ce dernier.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de l'ondansétron pendant la grossesse n'est pas recommandée.

L'utilisation de l'ondansétron au début de la grossesse a été associée à une légère augmentation des malformations orofaciales. Malgré certaines limites de la méthodologie, les données issues de plusieurs études épidémiologiques menées chez l'humain ont fait état d'une augmentation des cas de fentes orofaciales chez les nourrissons de femmes ayant reçu de l'ondansétron durant le premier trimestre de leur grossesse. Les observations recueillies dans le cadre de ces études ont fourni des résultats contradictoires quant à la survenue de malformations cardiaques.

Chez l'animal, l'ondansétron n'est pas tératogène (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.2 Allaitement

Chez le rat, l'ondansétron passe dans le lait maternel, mais on ne sait pas s'il en est de même chez la femme. Cependant, l'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement.

7.1.3 Enfants

On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez l'enfant de 3 ans ou moins. ZOFTRAN ODT n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 4 ans (voir [1.1 Enfants \(< 18 ans\)](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Les premières études de phase I regroupant des volontaires âgés en bonne santé ont révélé une légère diminution de la clairance de l'ondansétron liée à l'âge des sujets et une augmentation de la demi-vie du médicament. L'effet sur l'intervalle QTcF devrait être plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes, selon des données modélisées de la relation exposition-réponse (voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés dans des essais cliniques contrôlés étaient la céphalée (11 %) et la constipation (4 %). Des bouffées vasomotrices ou des sensations de chaleur ont également été signalées (< 1 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des

effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'ondansétron a été administré à plus de 2 500 patients dans le monde au cours d'essais cliniques contrôlés et il a été bien toléré.

Cardiovasculaire

Il existe quelques rares rapports de tachycardie, d'angor (douleurs thoraciques), de bradycardie, d'hypotension, de syncope et d'altérations de l'ECG.

Système nerveux central

Il existe de rares rapports de convulsions. Des troubles du mouvement et des dyskinésies ont été signalés à une fréquence de 0,1 à 0,3 % dans deux essais cliniques d'envergure portant sur l'ondansétron.

Peau

Des éruptions cutanées se sont manifestées chez environ 1 % des patients recevant de l'ondansétron.

Yeux

On a signalé des troubles visuels transitoires, notamment une vision brouillée, ainsi que de rares cas de cécité transitoire pendant ou peu de temps après le traitement par ondansétron. Ces troubles ont été observés généralement avec le schéma posologique recommandé et principalement durant l'administration par voie intraveineuse. Dans la majorité des cas, la cécité n'a pas duré plus de 20 minutes.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Des augmentations transitoires de l'ALT et de l'AST, dépassant de 2 fois la limite supérieure de la normale, ont été observées chez environ 5 % des patients. Ces augmentations ne semblaient pas liées à la dose ni à la durée du traitement. Il existe des rapports sur des cas d'insuffisance hépatique et de décès chez des patients cancéreux recevant des médicaments de façon concomitante, y compris des produits et des antibiotiques pouvant être hépatotoxiques ou cytotoxiques. L'étiologie de l'insuffisance hépatique n'est pas claire.

Hypersensibilité

De rares réactions d'hypersensibilité immédiate, parfois sévères, y compris l'anaphylaxie, le bronchospasme, l'urticaire et l'œdème angioneurotique, ont été signalées.

Métabolisme

Les rapports d'hypokaliémie sont rares.

Autres

Il y a eu des rapports de douleurs abdominales, de faiblesse et de xérostomie.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Plus de 250 millions de jours-patients de traitement par ondansétron ont été effectués depuis le lancement international du produit. Les effets suivants ont été signalés spontanément durant la période de postcommercialisation de l'ondansétron; le lien entre ces effets et le médicament n'est toutefois pas toujours clairement établi.

Le tableau des effets indésirables chez les enfants et les adolescents a été comparable à celui qui a été observé chez les adultes.

Cardiovasculaire

Il y a eu de rares cas (< 0,01 %) d'infarctus du myocarde, d'ischémie myocardique, d'angor, de douleur thoracique avec ou sans sous-décalage du segment S-T, d'arythmies (y compris la tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire, les extrasystoles ventriculaires et la fibrillation auriculaire), d'altérations de l'ECG (y compris le bloc auriculoventriculaire du deuxième degré), de palpitations et de syncope.

Rarement et principalement lors de l'administration intraveineuse d'ondansétron, des altérations transitoires de l'ECG incluant un allongement de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, une fibrillation ventriculaire, un spasme des artères coronaires, une ischémie myocardique, un arrêt cardiaque et une mort soudaine ont été signalées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Yeux

Il y a eu des cas très rares de cécité transitoire à la suite du traitement par l'ondansétron, généralement avec le schéma posologique recommandé et principalement durant l'administration par voie intraveineuse.

Dans la majorité des cas signalés, la cécité n'a pas duré plus de 20 minutes. Si la plupart des patients avaient reçu des agents chimiothérapeutiques, dont le cisplatine, quelques cas de cécité transitoire sont survenus après l'administration d'ondansétron pour le traitement des nausées ou vomissements postopératoires et en l'absence de cisplatine. Quelques cas de cécité transitoire ont été déclarés comme étant d'origine corticale.

Hépatique/biliaire/pancréatiques

On a parfois signalé des augmentations asymptomatiques des valeurs de la fonction hépatique.

Immunitaire

Des cas rares de réactions d'hypersensibilité parfois sévères (par exemple, œdème de la glotte, stridor, laryngospasme et arrêt cardiorespiratoire) ont également été signalés.

Système nerveux

Des épisodes transitoires d'étourdissements (< 0,1 %) ont été signalés principalement pendant ou après la perfusion intraveineuse d'ondansétron.

Des cas peu fréquents (< 1 %) évoquant des réactions extrapyramidales, y compris des crises oculogyres ou des réactions dystoniques (dyskinésie orofaciale, opisthotonos, tremblements, etc.), des troubles du mouvement et des dyskinésies ont été signalés sans séquelles cliniques persistantes probantes.

Des manifestations ressemblant au syndrome sérotoninergique et au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, y compris l'ondansétron, lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques ou des neuroleptiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

Respiratoire/thoracique/médiastinal

De rares cas de hoquet ont aussi été signalés.

Peau/tissus sous-cutanés

On fait état de très rares rapports de réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses, y compris des cas mortels. Ces rapports comprenaient des éruptions cutanées toxiques, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique, et sont survenus chez des patients qui prenaient d'autres médicaments pouvant être associés à ces réactions bulleuses.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

- Apomorphine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#))
- Médicaments allongeant l'intervalle QTc
- Agents sérotoninergiques

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'ondansétron est en très grande partie métabolisé par plusieurs isoenzymes hépatiques du cytochrome P450 (principalement la CYP 3A4, de même que la CYP 2D6 et la CYP 1A2), et la clairance est réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

Les inducteurs de CYP 3A4 peuvent augmenter la clairance de l'ondansétron (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Inducteurs de CYP 3A4](#)).

L'ondansétron ne semble pas en soi stimuler ni inhiber le système enzymatique du cytochrome P450 responsable du métabolisme hépatique de nombreux médicaments.

9.3 Interactions médicaments-comportements

Aucune interaction potentielle n'a été établie relativement aux risques comportementaux.

9.4 Interactions médicament-médicament

Inducteurs de CYP 3A4

Les patients traités par des inducteurs de CYP 3A4 (c.-à-d. phénytoïne, carbamazépine et rifampicine) présentaient une augmentation de la clairance de l'ondansétron administré par voie orale et une baisse des concentrations sanguines de l'ondansétron.

Au cours d'une étude de pharmacocinétique menée auprès de 16 patients épileptiques traités au long cours par de la carbamazépine ou de la phénytoïne (des inducteurs de CYP 3A4), on a observé une réduction de l'aire sous la courbe (ASC), de la C_{max} et de la demi-vie de l'ondansétron, ce qui a entraîné une augmentation marquée de la clairance du médicament. Toutefois, aucune modification posologique ne peut être recommandée en raison de la variabilité intersujets dans les données recueillies jusqu'à maintenant.

Inhibiteurs de cytochrome P450

Aucun effet sur la clairance de l'ondansétron n'a encore été observé à la suite de l'inhibition de l'enzyme ou d'une activité réduite (p. ex., une déficience de l'isoenzyme CYP 2D6).

Médicaments allongeant l'intervalle QTc

L'emploi concomitant de ZOFRAN ODT et des médicaments allongeant l'intervalle QTc doit être envisagé avec prudence pour déterminer si le bienfait thérapeutique l'emporte sur le risque éventuel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; et 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)). Les médicaments qui ont été associés à l'allongement de l'intervalle QTc ou torsades de pointes comprennent notamment les exemples figurant dans la liste suivante. Les classes chimiques et pharmacologiques y figurent, bien que ce ne soit pas nécessairement tous les médicaments de ces classes qui soient en cause dans l'allongement de l'intervalle QTc ou les torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe 1A (p. ex., quinidine, procainamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de classe 1C (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antiémétiques (p. ex., dolasétron, palonosétron, granisétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques, amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- dompéridone;
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);

- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments causant des anomalies électrolytiques

Il est déconseillé d'utiliser ZOFRAN ODT en même temps que des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes. Ces médicaments comprennent notamment les suivants :

- diurétiques de l'anse, thiazidiques ou apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Tramadol

Des études menées auprès d'un nombre limité de sujets indiquent que l'ondansétron peut réduire l'effet analgésique du tramadol.

Apomorphine

Compte tenu des cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'ondansétron a été administré avec du chlorhydrate d'apomorphine, l'emploi concomitant de ces médicaments est contre-indiqué (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Médicaments sérotoninergiques

Comme c'est le cas avec d'autres agents sérotoninergiques, le syndrome (ou la toxicité) sérotoninergique, un trouble pouvant menacer la vie du patient, peut survenir lors du traitement antiémétique à l'aide d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ s'ils sont administrés en association avec d'autres agents pouvant influencer sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques, y compris les triptans, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques, d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, le lithium, la sibutramine, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pentazocine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), ainsi qu'avec les IMAO, dont la phénelzine, le moclobémide, la tranylcypromine, le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO non sélectif et réversible) et le bleu de méthylène (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#); et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Antipsychotiques (ou neuroleptiques)

Le syndrome malin des neuroleptiques a rarement été signalé avec l'ondansétron, en particulier lors d'un emploi combiné avec des antipsychotiques, ou neuroleptiques (p. ex., l'halopéridol, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

La liste ci-dessus des interactions médicamenteuses potentielles n'est pas exhaustive. Il

convient de consulter les sources d'information mises à jour pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QTc, ont une incidence sur le système sérotoninergique, augmentent l'activité de l'isoenzyme CYP 3A4 ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été récemment établis.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits à base de plante médicinale n'a été établie.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise ZOFTRAN ODT avec des produits à base de plantes médicinales qui peuvent modifier les taux de sérotonine ou agir comme inducteurs ou inhibiteurs de CYP 3A4, comme le millepertuis, le ginseng, le L-tryptophane, la valériane et le Ginkgo biloba.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ZOFTRAN ODT (ondansétron) est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₃, qui forment un des sous-types de récepteurs de la sérotonine. La manière précise dont il supprime les nausées et les vomissements consécutifs à une chimiothérapie n'est pas connue.

La chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie sont associées à la libération de sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine, 5-HT) des cellules entérochromaffines de l'intestin grêle, qui déclencherait vraisemblablement un réflexe de vomissement en stimulant les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du vague. L'ondansétron peut bloquer le déclenchement de ce réflexe. L'excitation des fibres afférentes du vague peut aussi provoquer la libération de sérotonine de la zone chémoréceptrice réflexogène de l'*area postrema*, située dans le plancher du quatrième ventricule. Par conséquent, le pouvoir antiémétique de l'ondansétron s'expliquerait par son action antagoniste sur la sérotonine spécifiquement aux récepteurs 5-HT₃ situés sur les neurones des systèmes nerveux périphérique ou central, ou des deux.

Le mode d'action antiémétique de l'ondansétron dans les nausées et les vomissements postopératoires n'est pas connu.

10.2 Pharmacodynamie

Les récepteurs de la sérotonine de type 5-HT₃ sont présents à la fois en périphérie et sur les terminaisons du nerf vague. L'ondansétron agit vraisemblablement en prévenant l'activation de ces récepteurs ou des récepteurs localisés dans d'autres régions du système nerveux central. Les systèmes nerveux périphérique et central semblent être mis en jeu, car une vagotomie abdominale et une micro-injection d'ondansétron ou d'autres antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₃ directement dans l'*area postrema* suppriment les vomissements provoqués par le cisplatine, alors que les antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₁ (maléate de méthiothépine) et 5-HT₂ (kétansérine) n'ont aucun effet.

L'ondansétron est très sélectif pour les récepteurs 5-HT₃; il ne se fixe que très peu aux autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT₁ ou 5-HT₂, les adrénorécepteurs α_1 , α_2 , β_1 ou β_2 , les récepteurs D₁ et D₂, les récepteurs muscariniques, nicotiques, les récepteurs GABA_A et les récepteurs H₁ et H₂.

Cette spécificité pharmacologique de l'ondansétron pourrait expliquer l'absence d'effets indésirables extrapyramidaux, qui sont fréquents avec le métoclopramide, médicament qui se fixe préférentiellement aux récepteurs dopaminergiques de sous-type D₂.

Des études pharmacodynamiques *in vivo* ont porté sur les effets de l'ondansétron sur la vidange gastrique, le transit du grêle et la motilité œsophagienne.

Les doses d'ondansétron, aussi bien orales (16 mg, 3 f.p.j.) qu'intraveineuses (5-10 mg), n'ont eu aucun effet significatif sur la vidange gastrique chez des volontaires sains de même que chez des patients présentant un retard dans la vidange gastrique. Cependant, dans une étude, des doses intraveineuses de 8 mg ont de fait augmenté la vidange gastrique chez plus de la moitié des volontaires.

La perfusion intraveineuse de 1 mg ou de 5 mg d'ondansétron a eu tendance à augmenter le temps de transit du grêle, et des doses intraveineuses uniques de 10 mg d'ondansétron ont diminué la pression du sphincter inférieur de l'œsophage chez quelques sujets.

Électrocardiographie

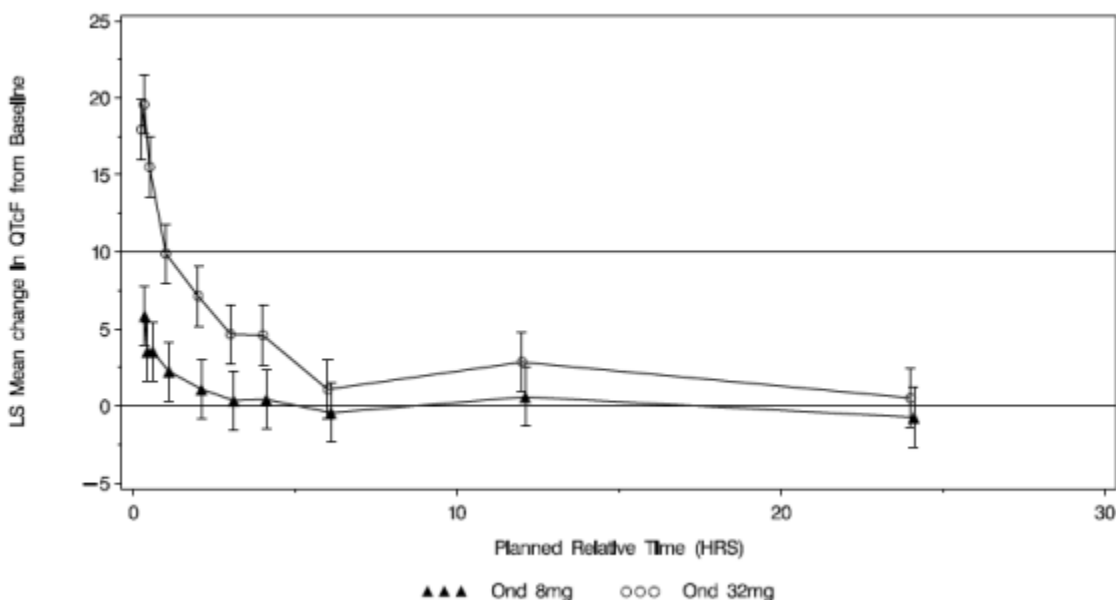
Une étude portant sur les canaux ioniques de cellules cardiaques humaines clonées a montré que l'ondansétron pouvait avoir un effet sur la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques hERG à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Un allongement de l'intervalle QT proportionnel à la dose a été observé dans le cadre d'une étude approfondie de l'intervalle QT réalisée chez des sujets volontaires humains.

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QT_c a été évalué dans le cadre d'une étude croisée, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo et témoin positif (moxifloxacine) chez 58 hommes et femmes adultes en santé. L'ondansétron a été évalué à doses uniques de 8 mg et 32 mg, administrées par perfusion intraveineuse durant 15 minutes. À la plus forte dose évaluée (32 mg), un allongement de l'intervalle QT_c corrigé selon la formule de Fridericia ($QT/RR^{0,33} = QTcF$) a été observé 15 minutes à 4 heures suivant le début de la perfusion de 15 minutes, avec une différence maximale moyenne (limite supérieure de l'IC à 90 %) dans

le QTcF par rapport à celui du placebo après la correction de la valeur initiale de 19,6 (21,5) ms à 20 minutes. À la plus faible dose évaluée (8 mg), un allongement de l'intervalle QTc a été observé 15 minutes à 1 heure suivant le début de la perfusion de 15 minutes, avec une différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90 %) dans le QTcF par rapport à celui du placebo après la correction de la valeur initiale de 5,8 (7,8) ms à 15 minutes. On s'attend à ce que l'importance de l'allongement QTc causé par l'ondansétron soit plus grande si le taux de perfusion est plus rapide que 15 minutes. Il ne faut pas administrer une dose intraveineuse d'ondansétron à 32 mg.

Aucun effet lié au traitement sur le complexe QRS et l'intervalle P-R n'a été relevé aux doses de 8 mg ou 32 mg.

Différence moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) dans l'intervalle QTcF entre le traitement et le placebo au fil du temps



Aucune étude d'évaluation par ECG n'a été réalisée dans le cas de l'administration d'ondansétron par voie orale. D'après les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, une dose orale de 8 mg d'ondansétron pourrait entraîner une augmentation moyenne de l'intervalle QTcF de 0,7 ms (IC à 90 % : 2,1-3,3) à l'état d'équilibre, laissant présager une concentration plasmatique maximale moyenne de 24,7 ng/mL (IC à 95 % : 21,1-29,0).

L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc à la dose recommandée de 5 mg/m² chez les enfants n'a pas été étudiée, mais les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques laissent prévoir une augmentation moyenne de 6,6 ms (IC à 90 % : 2,8-10,7) aux concentrations plasmatiques maximales.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires ont révélé que des concentrations plasmatiques de pointe de 20 à 30 ng/mL étaient atteintes environ 1 ½ heure après l'administration orale de 8 mg d'ondansétron. L'administration de comprimés à 8 mg toutes les 8 heures pendant 6 jours a fait passer la concentration plasmatique maximale à 40 ng/mL.

Distribution

La biodisponibilité absolue de l'ondansétron chez l'humain et sa liaison aux protéines plasmatiques sont d'environ 60 % et 73 %, respectivement.

Métabolisme

Des études *in vitro* sur le métabolisme ont révélé que l'ondansétron est un substrat de certaines isoenzymes hépatiques du cytochrome P450 humain, notamment CYP 1A2, CYP 2D6 et CYP 3A4. L'isoenzyme CYP 3A4 joue un rôle de premier plan dans le métabolisme global de l'ondansétron. Étant donné l'abondance des enzymes pouvant métaboliser l'ondansétron, l'inhibition ou la disparition de l'une d'elles (p. ex., une déficience de l'isoenzyme CYP 2D6) sera vraisemblablement compensée par les autres enzymes et fera probablement peu varier, dans son ensemble, la clairance de l'ondansétron. Les inducteurs de CYP 3A4 peuvent augmenter la clairance (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Inducteurs de CYP 3A4](#)).

Élimination

Après le métabolisme important d'une dose administrée par voie orale ou intraveineuse, l'ondansétron est excrété dans l'urine et les selles. Chez l'humain, moins de 10 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont les glucurono- (45 %) et sulfoconjugués (20 %) et les produits d'hydroxylation (10 %).

Après l'administration d'une dose de 8 mg par voie orale ou intraveineuse, la demi-vie de l'ondansétron est d'environ 3 à 4 heures; chez les personnes âgées, elle peut atteindre 6 à 8 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées**

Les premières études de phase I regroupant des volontaires âgés en bonne santé ont révélé une légère diminution de la clairance de l'ondansétron liée à l'âge des sujets et une augmentation de la demi-vie du médicament. Cependant, la grande variabilité intersujets s'est traduite par un chevauchement considérable des résultats des sujets jeunes (< 65 ans) et des sujets âgés (≥ 65 ans) au regard des paramètres pharmacocinétiques; aucune différence n'a été observée globalement sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients cancéreux jeunes et âgés qui ont participé aux essais cliniques sur le traitement des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#)). Les données concernant les patients de 75 ans et

plus sont limitées. Les données modélisées plus récentes sur les concentrations plasmatiques d'ondansétron et la réponse à l'exposition au médicament permettent de prévoir que l'effet sur l'intervalle QTcF sera plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#)).

- **Polymorphisme génétique**

Isoenzyme CYP 2D6 : La demi-vie d'élimination et les taux plasmatiques d'une dose intraveineuse unique de 8 mg d'ondansétron ne sont pas différents selon qu'il s'agit de patients considérés comme des métaboliseurs lents ou comme des métaboliseurs rapides de la spartéine et de la débrisoquine (substrats de CYP 2D6). Aucune modification de la dose quotidienne ni de la fréquence d'administration de l'ondansétron n'est recommandée chez les métaboliseurs lents de l'isoenzyme CYP 2D6.

- **Insuffisance hépatique**

Le foie métabolise largement l'ondansétron. La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg d'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique du médicament est significativement prolongée chez les sujets présentant une atteinte hépatique sévère. Il est donc recommandé de diminuer la dose chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)). Le médicament n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'un ictère.

- **Insuffisance rénale**

On ne s'attend pas à ce que l'insuffisance rénale exerce un effet significatif sur la clairance totale de l'ondansétron, étant donné que la clairance rénale ne représente que 5 % de la clairance totale. Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

ZOFRAN ODT (ondansétron) en comprimés à dissolution orale doit être conservé à une température inférieure à 30 °C.

Conserver dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants. Aucune instruction particulière d'élimination.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction spéciale de manipulation n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

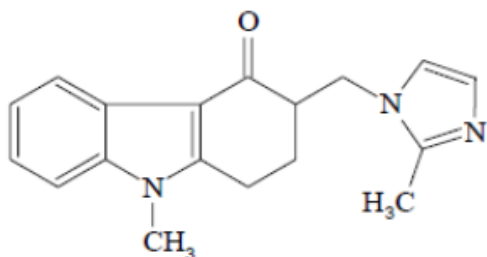
Substance pharmaceutique

Nom propre : ondansétron

Nom chimique : 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl) méthyl]-4H-carbazol-4-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{19}N_3O$ (base), 293,4 g/mol (base)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description et solubilité :

L'ondansétron est une poudre blanche à blanc cassé. Il est soluble à un pH de 1,2 et est pratiquement insoluble dans l'eau. La solubilité diminue à mesure que le pH augmente, variant de très peu soluble à un pH de 3,5 et de 5,4, à pratiquement insoluble pour un pH de 8. Il est soluble dans le chloroforme et légèrement soluble dans l'acétonitrile et le méthanol.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Les données d'essais cliniques pour les indications pour lesquelles le médicament a été initialement approuvé ne sont pas accessibles.

Les résultats d'essais cliniques indiquant le nombre et le pourcentage de patients qui ont obtenu une réponse complète à l'ondansétron (aucun épisode émétique) pour les vomissements postopératoires ou consécutifs à une chimiothérapie sont présentés dans les tableaux suivants.

Prévention des nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie

Tableau 2 – Prévention des vomissements consécutifs à une chimiothérapie – réponse sur une période de 24 heures*

	Ondansétron	Placebo
Dose	3 doses orales de 0,15 mg/kg	3 doses orales de placebo
Nombre de patients	14	14
Réponse au traitement :		
0 épisode d'émèse	2 (14 %)	0 (0 %)
1 ou 2 épisodes d'émèse	8 (57 %)	0 (0 %)

* Les résultats proviennent d'une première étude utilisant un schéma posologique différent.

Prévention des vomissements postopératoires

Tableau 3 – Prévention des vomissements postopératoires – réponse sur une période de 24 heures*

	Prévention par voie orale		
Dose	Ondansétron 16 mg 1 f.p.j.	Placebo	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	253	250	
Réponse au traitement :			
0 épisode d'émèse	126 (50 %)	79 (32 %)	< 0,001

* La majorité des participants aux études sur la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires par ondansétron étaient des femmes adultes qui ont reçu une anesthésie équilibrée pour une chirurgie gynécologique.

Prévention des vomissements consécutifs à une radiothérapie

Tableau 4 – Prévention des vomissements consécutifs à une radiothérapie – réponse sur une période de 24 heures*

	Traitement par voie orale		
Dose	Ondansétron 8 mg par voie orale 3 f.p.j.*	Métoclopramide 10 mg par voie orale 3 f.p.j.*	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	38	44	

Traitement par voie orale			
Dose	Ondansétron 8 mg par voie orale 3 f.p.j.*	Métoclopramide 10 mg par voie orale 3 f.p.j.*	Valeur de <i>p</i>
Réponse au traitement : 0 épisode d'émèse	37 (97 %)	20 (45 %)	< 0,001

* Résultats d'une étude réalisée chez des hommes et des femmes adultes recevant une seule dose élevée de radiothérapie (de 800 à 1 000 cGy) sur un champ abdominal antérieur ou postérieur ≥ 80 cm².

* Les patients ont reçu la première dose d'ondansétron en comprimé de 8 mg ou le métoclopramide (10 mg) 1 ou 2 heures avant la radiothérapie. Si la radiothérapie avait lieu le matin, 2 doses additionnelles du traitement à l'étude étaient administrées (1 comprimé en fin d'après-midi et 1 avant le coucher). Si la radiothérapie était en après-midi, les patients prenaient seulement 1 autre comprimé ce jour-là, avant d'aller au lit. Les patients continuaient ensuite de prendre le médicament par voie orale à raison de 3 comprimés par jour pendant 3 à 5 jours.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

- **Toxicité aiguë**

Des doses uniques d'ondansétron allant jusqu'à la DL₅₀ chez la souris et le rat ont généralement été bien tolérées. Les effets indésirables, dont les tremblements et le comportement convulsif, ne se sont manifestés qu'à des doses approchant les valeurs létales.

Tableau 5 – Toxicité aiguë

Espèce	DL ₅₀ (mg/kg)
	Voie orale
Souris	10-30
Rat	100-150

Tous les décès ont résulté des effets aigus du traitement, les signes cliniques observés traduisant des effets centraux associés à des comportements dépressifs. Ces effets n'ont pas été associés à des changements histopathologiques apparents dans le cerveau. La toxicité n'a touché aucun organe particulier.

- **Toxicité à long terme**

Tableau 6 – Études de toxicité subaiguë

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Rat	Orale	160	7 semaines	Bien toléré.
	Intraveineuse	12	5 semaines	Bien toléré.
Chien	Orale	7,5-25	5 semaines	Des réactions cliniques transitoires après l'administration ont été associées à des comportements dépressifs se manifestant aux plus fortes doses utilisées.
	Intraveineuse	2-8	5 semaines	

La dose quotidienne maximale chez le rat pouvait être plus élevée lorsque les doses étaient augmentées graduellement. Des doses identiques se sont révélées mortelles chez le rat qui n'avait pas préalablement reçu d'ondansétron. Chez le rat et le chien, les réactions après l'administration comprenaient l'ataxie, l'exophtalmie, une mydriase, des tremblements, et des altérations respiratoires. Dans le cas de fortes doses, on a noté des augmentations de l'activité des enzymes hépatiques (ALT et AST). Des chiens ayant reçu 6,75 mg/kg/jour par voie intraveineuse ont présenté une irritation des veines, sous forme de constriction et d'épaississement, causant une certaine résistance à l'introduction de l'aiguille. Ces changements ont été observés après 7 jours de traitement, mais ont régressé quand la concentration de la dose a été réduite.

Tableau 7 – Toxicité chronique

Espèce	Durée	Dose maximale sans effet (mg/kg/jour)	Effets
Rat	18 mois	1	Généralement transitoires et associés aux plus fortes doses.
Chien	12 mois	12	

Génotoxicité

D'après les résultats des tests de mutagénicité sur des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*, d'*Escherichia coli* ou de *Saccharomyces cerevisiae*, avec ou sans activation métabolique par un extrait post-mitochondrial de foie de rat, rien n'indique que le produit soit mutagène.

Il n'y a également aucune indication d'altération du matériel génétique d'après les études in vitro de mutations des cellules de mammifères V-79, de tests d'aberrations chromosomiques in vitro utilisant des lymphocytes périphériques humains, ou des études d'aberrations chromosomiques *in vivo* dans la moelle osseuse de la souris.

Cancérogénicité

Tableau 8 – Études de cancérogénicité

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Souris	Orale	1-40 (dose max. de 30)	2 ans	Aucune augmentation de la fréquence tumorale liée au traitement.
Rat	Orale	1-25 (dose max. de 10)	2 ans	Rapport tumeurs bénignes/malignes inchangé et correspondant bien au profil pathologique des animaux étudiés.

L'ondansétron ne s'est révélé oncogène pour aucun des tissus.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

L'ondansétron ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin, même à des doses maximales n'occasionnant pas de convulsions (rat : 15 mg/kg/jour; lapin : 30 mg/kg/jour; les rates et les lapines ont respectivement reçu des doses équivalant à environ 6 et 24 fois la dose maximale administrée par voie orale aux humains, soit 24 mg/jour, la dose étant calculée d'après la surface corporelle). Aucun effet indésirable sur la gestation ou le développement foetal ou postnatal n'a été observé chez le rat, et aucune anomalie foetale n'a été enregistrée chez le lapin après l'administration d'ondansétron par voie orale.

Au cours d'une étude de l'organogenèse, une légère toxicité a été notée chez les lapines qui avaient reçu la plus forte dose intraveineuse (4,0 mg/kg/jour). Les effets comprenaient une perte pondérale chez la mère et une augmentation de la fréquence de la mortalité foetale précoce. Dans une étude de fertilité chez le rat, il y a eu diminution, liée à la dose, du pourcentage des jeunes rats survivants de la génération F2, mais l'importance de ce phénomène n'est pas claire.

L'administration d'ondansétron à des rates et à des lapines gravides a révélé que les fœtus étaient exposés à de faibles concentrations d'ondansétron et de ses métabolites.

L'ondansétron est retenu dans les yeux du fœtus, vraisemblablement fixé à la mélanine. Chez le rat, le passage de l'ondansétron et de ses métabolites dans le lait maternel est important. La concentration d'ondansétron non métabolisé était plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma prélevés simultanément.

L'administration quotidienne d'ondansétron à des rates gravides (elles ont reçu des doses équivalant à environ 6 fois la dose maximale administrée par voie orale aux humains, soit 24 mg/jour, la dose étant calculée d'après la surface corporelle) à des doses pouvant atteindre 15 mg/kg/jour, à compter du jour 17 de la gestation jusqu'au jour 22 après la mise bas, n'a eu aucun effet sur la gestation, pas plus que sur le développement postnatal et l'accouplement des sujets de la génération F1. Le développement foetal de la génération F2 a été comparable à celui des témoins; cependant, le nombre d'implantations et de fœtus viables a été moins important dans le groupe ayant reçu la plus forte dose que dans le groupe témoin.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ZOFRAN ODT^{MD}**

comprimés d'ondansétron à dissolution orale, USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ZOFRAN ODT** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZOFRAN ODT**.

Pourquoi utilise-t-on ZOFRAN ODT?

Enfants (4 à 17 ans)

ZOFRAN ODT (ondansétron) est utilisé pour traiter les nausées et les vomissements durant certains types de chimiothérapie.

Adultes

ZOFRAN ODT est utilisé :

- pour prévenir les nausées et les vomissements durant certains types de chimiothérapie et la radiothérapie;
- pour prévenir les nausées et les vomissements après une intervention chirurgicale.

Patients (65 ans et plus)

ZOFRAN ODT est utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements durant une chimiothérapie et une radiothérapie.

Comment ZOFRAN ODT agit-il?

ZOFRAN ODT est un médicament appelé antiémétique.

Les traitements comme la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses sont associés à la libération d'une substance naturelle (la sérotonine). La libération de sérotonine peut provoquer des nausées et des vomissements. On ignore de quelle façon ZOFRAN ODT agit, mais on croit qu'il aide à arrêter les effets de la sérotonine pour réduire les nausées et les vomissements.

Quels sont les ingrédients de ZOFRAN ODT?

Ingrédient médicinal : ondansétron.

Ingrédients non médicinaux : aspartame, arôme de fraise (contient de l'éthanol [alcool]), gélatine, hydroxybenzoate de méthyle sodique, hydroxybenzoate de propyle sodique et mannitol.

ZOFRAN ODT est disponible sous la forme posologique suivante :

Comprimés à dissolution orale : 4 mg et 8 mg.

Ne prenez pas ZOFRAN ODT si :

- vous êtes allergique à l'ondansétron ou à l'un des ingrédients de ZOFRAN ODT;
- vous prenez de l'apomorphine (un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZOFRAN ODT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments semblables à ZOFRAN ODT, comme des médicaments contenant du granisétron ou du palonosétron;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Il est déconseillé d'utiliser ZOFRAN ODT pendant la grossesse;
- allaitez-vous ou prévoyez allaiter. ZOFRAN ODT peut passer dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé;
- avez des problèmes de foie;
- avez des signes d'obstruction ou de blocage des intestins;
- avez ou avez eu des problèmes cardiaques ou vasculaires, y compris si vous courez un risque accru d'avoir ces problèmes. Vous présentez des facteurs de risque si, entre autres, vous :
 - avez des membres de la famille qui ont ou ont eu des problèmes cardiaques ou vasculaires,
 - fumez,
 - faites de l'hypertension artérielle (« haute pression »),
 - avez des taux élevés de cholestérol,
 - êtes diabétique,
 - avez un excès de poids;
- souffrez d'une maladie appelée phénylcétonurie, car ZOFRAN ODT contient de l'aspartame;
- prenez des médicaments qui modifient les taux de sérotonine dans le corps (p. ex., des médicaments sérotoninergiques et des neuroleptiques). En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé;
- avez un allongement de l'intervalle QT/QTc (un trouble du rythme cardiaque) ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc;

- prenez des médicaments qui peuvent causer un allongement de l'intervalle QT/QTc ou un déséquilibre des taux d'électrolytes. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé;
- avez de faibles taux de potassium, de magnésium ou de calcium.

Autres mises en garde à connaître

Toxicité de la sérotonine (également connu sous le nom de syndrome sérotoninergique) : ZOFRAN ODT peut causer de la toxicité de sérotonine, un trouble rare, mais potentiellement mortel. Ce syndrome peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pourriez souffrir de toxicité de sérotonine si vous prenez ZOFRAN ODT avec certains antidépresseurs ou certains antimigraineux.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les suivants :

- la fièvre, des sueurs, des frissons, la diarrhée, des nausées, des vomissements;
- des tremblements, des réflexes, des contractions ou une raideur musculaires, des réflexes exagérés, une perte de la coordination;
- des battements cardiaques rapides, des variations de la tension artérielle;
- une confusion, une agitation, une nervosité, des hallucinations, des changements d'humeur, une perte de conscience, le coma.

Ischémie myocardique (apport sanguin insuffisant au cœur) : Le traitement par ZOFRAN ODT peut causer une ischémie myocardique, ce qui peut entraîner un infarctus du myocarde (une crise cardiaque). Une ischémie myocardique peut survenir peu après l'administration de ZOFRAN ODT. Les symptômes sont, entre autres, une douleur, une pression ou une gêne soudaines dans la poitrine; une sensation d'évanouissement; de l'anxiété; un essoufflement; des battements de cœur irréguliers; des nausées; et des sueurs abondantes soudaines. Votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant et après l'administration de ZOFRAN ODT. Toutefois, si vous notez le moindre symptôme d'ischémie myocardique, dites-le-lui immédiatement. Il pourrait réduire votre dose ou arrêter votre traitement, et vous recommander un autre traitement.

Allongement de l'intervalle QT/QTc : ZOFRAN ODT peut avoir un effet sur l'activité électrique du cœur appelé allongement de l'intervalle QT/QTc. Cet effet peut être mesuré au moyen d'un électrocardiogramme (ECG). Dans de rares cas, un allongement de l'intervalle QT/QTc peut provoquer des changements du rythme cardiaque (p. ex., des battements de cœur rapides, lents ou irréguliers), ce qui peut entraîner des étourdissements, des palpitations (une sensation de battements de cœur rapides, forts ou irréguliers), un évanouissement ou la mort. Votre risque est plus élevé si vous avez une maladie cardiaque, prenez certains médicaments qui interagissent avec l'ondansétron, êtes une femme ou avez plus de 65 ans. Il est important de suivre les instructions de votre professionnel de la santé concernant la posologie ou tout test spécial. Si vous présentez le moindre symptôme d'un possible problème de rythme cardiaque, vous devez consulter un médecin immédiatement.

Réactions allergiques sévères : ZOFRAN ODT peut causer des réactions allergiques chez certaines personnes. Les symptômes d'une réaction allergique sévère peuvent être les suivants : une respiration sifflante; une douleur soudaine dans la poitrine; un serrement dans la poitrine; des palpitations; une enflure des paupières, du visage ou des lèvres; une éruption cutanée; des boursoufflures sur la peau; ou une urticaire. Si vous notez le moindre signe de réaction allergique sévère, **communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Cessez de prendre ce médicament, sauf si votre professionnel de la santé vous dit de continuer le traitement.**

Grossesse

- Si vous êtes enceinte, il existe pour votre bébé à naître des risques particuliers dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Si vous pouvez devenir enceinte, vous devrez peut-être passer un test de grossesse avant de commencer votre traitement par ZOFRAN ODT.
- Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement par ZOFRAN ODT, et pendant au moins 2 jours après la fin de ce traitement. Demandez à votre professionnel de la santé quelles sont les options en matière de méthodes contraceptives efficaces.
- Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par ZOFRAN ODT, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

- **N'utilisez pas** ZOFRAN ODT si vous prenez de l'apomorphine (un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson). Cela peut entraîner des effets secondaires graves, notamment une pression artérielle extrêmement élevée et une perte de conscience.
- Médicaments allongeant l'intervalle QTc (voir les exemples ci-dessous).
- Médicaments sérotoninergiques (voir les exemples ci-dessous).

Les produits suivants pourraient interagir avec ZOFRAN ODT :

- les médicaments appelés inducteurs de CYP 3A4 (p. ex., la phénytoïne, la carbamazépine et la rifampicine);
- les médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes (p. ex., les diurétiques, les laxatifs, les agents de lavement intestinal, l'amphotéricine B et les corticostéroïdes à fortes doses);
- les produits à base de plante médicinale (p. ex., le millepertuis [*Hypericum perforatum*], le ginseng, le L-tryptophane, la valériane et le Ginkgo biloba).

Médicaments allongeant l'intervalle QTc :

- les médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque (p. ex., quinidine, procainamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone, flécaïnide et propafénone);
- les médicaments appelés antiémétiques, utilisés pour traiter les vomissements et les nausées (p. ex., dolasétron, palonosétron, granisétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine et dompéridone);
- les médicaments appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib et lapatinib);
- les médicaments appelés antipsychotiques, utilisés pour traiter la psychose ou la schizophrénie (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, olanzapine, quétiapine, rispéridone et ziprasidone);
- les médicaments appelés antidépresseurs, utilisés pour traiter la dépression (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques, amitriptyline, imipramine et maprotiline);
- les médicaments appelés opioïdes, utilisés pour traiter la douleur (p. ex., méthadone et tramadol);
- les médicaments appelés antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine et ciprofloxacine);
- les médicaments appelés antipaludéens, utilisés pour traiter la malaria (p. ex., quinine et chloroquine);
- les médicaments appelés antifongiques azolés, utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex., kétoconazole, fluconazole et voriconazole);
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., vorinostat);
- les médicaments appelés agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol et formotérol).

Médicaments sérotoninergiques :

- les médicaments utilisés pour traiter la migraine (p. ex., triptans);
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex., inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS] et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]);
- les médicaments utilisés pour traiter des troubles de l'humeur (p. ex., lithium);
- les médicaments utilisés pour la perte de poids (p. ex., sibutramine);
- les médicaments pour traiter la douleur (p. ex., fentanyl et ses analogues, tramadol, tapentadol, méthadone, mépéridine et pentazocine);
- les médicaments utilisés pour soulager la toux causée par le rhume (p. ex., dextrométhorphanne);
- les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), dont la phénelzine, le moclobémide, le linézolide et le bleu de méthylène.

En cas de doute sur l'un ou l'autre des médicaments que vous prenez, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

Comment prendre ZOFRAN ODT :

- Prenez ZOFRAN ODT exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Parlez à ce dernier en cas d'incertitude.
- **Ne prenez pas** une dose plus forte ou ne prenez pas votre médicament plus souvent qu'on vous l'a prescrit. Cependant, si vous vomissez dans l'heure qui suit la prise du médicament, vous devriez en prendre une autre dose. Si vous continuez à vomir, consultez votre professionnel de la santé.
- N'essayez pas de pousser ni de forcer un comprimé ZOFRAN ODT à travers l'emballage d'aluminium sans avoir enlevé le film. Pour sortir un comprimé ZOFRAN ODT de l'emballage d'aluminium, déchirez le long des perforations (lignes pointillées) pour détacher du reste de la plaquette une alvéole contenant un comprimé. Juste avant de devoir prendre le comprimé, assurez-vous d'avoir les doigts **secs**, puis enlevez délicatement le film à l'endroit indiqué par la flèche et poussez doucement le comprimé ZOFRAN ODT hors de l'alvéole.
- Pour prendre le comprimé ZOFRAN ODT, mettez-le rapidement sur votre langue, laissez-le se dissoudre et avalez. Le comprimé se dissoudra très rapidement.

Dose habituelle :

Adultes et patients (65 ans et plus)

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient et la durée pendant laquelle vous devez la prendre. Votre dose dépendra de la raison pour laquelle ZOFRAN ODT vous est prescrit, de votre âge, de votre état de santé actuel et de certains autres médicaments que vous pourriez prendre. Votre professionnel de la santé surveillera votre état tout au long de votre traitement et pourrait interrompre celui-ci, en réduire la dose ou l'arrêter complètement.

Enfants (4 à 17 ans)

Après la chimiothérapie, prendre 4 mg toutes les 8 heures, pendant un maximum de 5 jours.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZOFRAN ODT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

- Si vous oubliez de prendre une dose et que vous n'avez pas de nausées, prenez la dose suivante au moment prévu. **Ne prenez pas deux doses pour compenser celle que vous avez oubliée.**
- En revanche, si vous avez des nausées ou que vous vomissez, prenez une dose aussitôt que possible.
- Si vous prenez un comprimé, puis vomissez, **n'en prenez pas** un autre. ZOFRAN ODT se

dissout et s'absorbe très rapidement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZOFTRAN ODT?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ZOFTRAN ODT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici certains effets secondaires possibles :

- une sensation de chaleur ou de bouffées de chaleur
- le hoquet;
- des maux de tête;
- une sensation de fatigue;
- la constipation;
- la diarrhée.

Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces effets secondaires, il n'est pas nécessaire de cesser de prendre votre médicament, mais prévenez votre professionnel de la santé au moment de votre prochaine visite.

Si vous ne vous sentez pas bien ou que vous présentez des symptômes que vous ne comprenez pas, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Problèmes cardiaques (troubles touchant le muscle, les valves ou le rythme du cœur) : douleur ou gêne dans la poitrine, hypertension artérielle, rythme cardiaque irrégulier, essoufflement ou évanouissement.			✓
Troubles du mouvement (y compris dyskinésie) : perte de l'équilibre, de la coordination du langage ou des mouvements des membres; spasmes musculaires; difficulté à marcher; tremblements;			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
roulement des yeux vers le haut; ou rigidité musculaire anormale.			
Convulsions : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables, troubles visuels (p. ex., vision brouillée).			✓
RARE			
Problèmes de la vue, tels que vision brouillée.		✓	
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, sensation de battements de cœur sautés ou palpitations, fatigue, fourmillement ou engourdissement.			✓
Hypotension (« basse pression ») : étourdissements, évanouissement, sensation de vertige, vision brouillée, nausées ou vomissements.			✓
Réaction allergique sévère immédiate : enflure de la bouche ou de la gorge, difficultés respiratoires, éruption cutanée, urticaire ou accélération de la fréquence cardiaque.			✓
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), urine anormalement foncée et selles anormalement pâles, douleur			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
ou enflure dans la partie supérieure droite du ventre, fatigue inhabituelle, nausées ou vomissements.			
Ischémie myocardique (apport insuffisant de sang au cœur, ce qui peut entraîner une crise cardiaque) : douleur, pression ou gêne soudaines dans la poitrine, sensation d'évanouissement, anxiété, essoufflement, battements de cœur irréguliers, nausées, ou sueurs abondantes soudaines.			✓
Allongement de l'intervalle QT (trouble du rythme cardiaque) : battements de cœur irréguliers, palpitations, étourdissements, évanouissement, perte de conscience ou convulsions.			✓
Syndrome sérotoninergique : réaction pouvant causer des sensations d'agitation ou de nervosité, des bouffées de chaleur, des secousses musculaires, des mouvements involontaires des yeux, des sueurs abondantes, une température élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire.			✓
Syndrome malin des neuroleptiques : raideur ou rigidité musculaire prononcée, accompagnée d'une forte fièvre, d'un rythme cardiaque rapide ou irrégulier, de sueurs, d'un état de confusion ou d'une			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
diminution de l'état de conscience.			
TRÈS RARE			
Problèmes de la vue, tels que cécité passagère.		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique (réactions cutanées sévères) : rougeur, formation de cloques ou desquamation touchant la peau ou l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux; fièvre; frissons; maux de tête; toux; courbatures; ou gonflement des ganglions.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- ZOFRAN ODT doit être conservé à une température inférieure à 30 °C.
- Gardez votre médicament en lieu sûr hors de la portée et de la vue des enfants, car il peut leur être nuisible.

Pour en savoir davantage au sujet de ZOFRAN ODT :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.sandoz.ca/fr), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 27 février 2024